

USE OF VITAMIN C OR DERIVATIVES OR ANALOGUES THEREOF FOR PROMOTING SKIN ELASTIN SYNTHESIS

Publication number: JP10509735 (T)

Publication date: 1998-09-22

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61K8/00; A61K8/67; A61K8/97; A61K8/98; A61Q19/00; C12N5/08; A61K8/00; A61K8/30; A61K8/96; A61Q19/00; C12N5/08; (IPC1-7): A61K7/00; A61K7/48

- European: A61K8/67H; A61Q19/00; A61Q19/08

Application number: JP19960519647T 19960510

Priority number(s): FR19950010093 19950825; WO1996IB00444 19960510

Also published as:

-  JP4313846 (B2)
-  WO9619099 (A2)
-  WO9619099 (A3)
-  US5801192 (A)
-  NL1003883 (A1)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 10509735 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9619099 (A2)**

The use of ascorbic acid, particularly L-ascorbic acid or vitamin C, or of the erythorbic acid isomer thereof, or salts or esters thereof, for promoting elastin synthesis in the dermis in order to enhance skin elasticity, is disclosed. Cosmetic or pharmaceutical and particularly dermatological compositions for enhancing skin elasticity may thus be prepared, e.g. in the form of a skin toning or firming agent. In addition, the elastin content of artificial skin may be increased.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-509735

(43) 公表日 平成10年(1998)9月22日

(51) Int.Cl.⁹
A 61 K 7/48
7/00

識別記号

F I
A 61 K 7/48
7/00

W
H

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平8-519647
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)5月10日
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)4月22日
(86) 國際出願番号 PCT/IB96/00444
(87) 國際公開番号 WO96/19099
(87) 國際公開日 平成8年(1996)6月27日
(31) 優先権主張番号 95/10093
(32) 優先日 1995年8月25日
(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 エル・ヴェ・エム・アッシュ ルシェルシ
ユ
フランス国 ナンテール 9275225 リュ
デ ベブリエ
(72) 発明者 デュマ マルク
フランス国 コローンブ 92700 101 リ
ユ ジュール フェリー
(72) 発明者 ポンテ フレデリック
フランス国 クールブヴォワ 92400 5
プラース シャラス
(74) 代理人 弁理士 安富 康男 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビタミンC若しくはその誘導体又はそれらの類似体の、皮膚エラスチン合成促進のための使用

(57) 【要約】

本発明は、特に皮膚の弾力性を改善することを目的として、真皮におけるエラスチン合成を促進するための、アスコルビン酸、特にL-アスコルビン酸すなわちビタミンC若しくはそのエリトロビン酸異性体、又は、それらの塩若しくはエステルの使用に関する。本発明によると、皮膚の弾力性を改善するための、例えば、皮膚の緊張又は皮膚の張りを改善する化合物を含んだ化粧用又は薬用組成物、特に皮膚科用組成物を製造することができる。本発明によると、人工皮膚内のエラスチン含量を増加させることもできる。

【特許請求の範囲】

1. 皮膚の緊張、特に皮膚の弾力性を改善し、又は、皮膚の張りを促進するために、真皮纖維芽細胞によるエラスチン合成の向上を目的とした化粧品としての、アスコルビン酸、特にL-アスコルビン酸すなわちビタミンC若しくはそのエリトロビン酸異性体、又は、それらの塩若しくはエステルの使用。
2. 皮膚の緊張、特に皮膚の弾力性を改善し、又は、皮膚の張りを促進するために、真皮纖維芽細胞によるエラスチン合成の向上を目的とした薬用組成物、特に皮膚科用組成物を調製するための、アスコルビン酸、特にL-アスコルビン酸すなわちビタミンC若しくはそのエリトロビン酸異性体、又は、それらの塩若しくはエステルの使用。
3. 上記アスコルビン酸誘導体を、化粧学的に又は薬理学的に、特に皮膚科的に許容される適当な賦形剤、分散媒又は担体の中に同誘導体を含む組成物の全重量に対して、0.001重量%～5重量%の範囲の濃度で局部的に使用することを特徴とする請求項1又は2記載の使用。
4. 上記アスコルビン酸誘導体を、上記組成物の全重量に対して、0.01～1重量%の範囲の濃度で使用することを特徴とする請求項3記載の使用。
5. 上記アスコルビン酸誘導体が、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビルリン酸ナトリウム又はマグネシウム、エリトロビン酸、エリトロビン酸ナトリウム、エリトロビン酸マグネシウム、並びに、アスコルビン酸及びエリトロビン酸の酢酸、プロピオン酸及びパルミチン酸エステルからなる群より選択されることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に

記載の使用。

6. 上記アスコルビン酸誘導体を、コラーゲン、特にコラーゲンI及びコラーゲンIII、並びに、グリコサミノグリカンの真皮細胞外基質成分の合成を促進する有効量の活性成分と併せて使用することを特徴とする前請求項のいずれか1項に記載の使用。
7. 上記アスコルビン酸誘導体を、コラーゲン、特にコラーゲンI及びコラ

ゲンIIIの合成を促進し、0.01%～5%の重量濃度のマデカソサイド (Madecassoside) 、センテラアシアチカ (Centella asiatica) エキス、及び、特にジンセノサイドR₀ (ginsenoside R₀) を含む朝鮮人参エキスからなる群より選択された活性成分と併せて使用することを特徴とする請求項6記載の使用。

8. 上記アスコルビン酸誘導体を、グリコサミノグリカンの合成を促進し、フィリシアムデシペンズ (Filicium decipiens) エキス、特にこの植物の根の樹皮から得られる抽出液、及び、PDGF (血小板由来成長因子) からなる群より選択される活性成分と併せて使用することを特徴とする請求項6記載の使用。

9. 上記アスコルビン酸誘導体を、0.0001～5%の重量濃度で、ビタミン、特にビタミンA、そのパルミチン酸、プロピオン酸若しくは酢酸エステル、又は、ビタミンE及びその誘導体と併せて使用することを特徴とする前請求項のいずれか1項に記載の使用。

10. 真皮繊維芽細胞によるエラスチン合成を促進するために、処置を行う皮膚の部位に、アスコルビン酸、特にL-アスコルビン酸すなわちビタミンC、エリトロビン酸、並びに、化粧学的に許容されるそれらの塩及びエステルからなる群より選択されるアスコルビン酸誘導体を有効量塗布することからなり、上記アスコルビン酸誘導体が、

化粧学的に許容される賦形剤の中に混合されることを特徴とする、皮膚の弾力性、緊張又は張りの低下を予防又は治療することを目的とする皮膚の化粧治療法。

11. 製造される人工皮膚中のエラスチン含量を増加させるために、少なくとも1つの細胞培養過程において、上記アスコルビン酸誘導体を有効量使用することを特徴とする、繊維芽細胞の培養により得られる人工皮膚の製造方法。

12. ヒト真皮繊維芽細胞の培養を行うことを特徴とする請求項11記載の方法。

13. 上記アスコルビン酸誘導体を、細胞培地に、培地1リットル当たり5～150マイクロモルの範囲の濃度で、又は、好適には、培地1リットル当たり10～50マイクロモルの範囲で混合することを特徴とする請求項11又は12記載の方法。



(4)

特表平10-509735

14. 上記アスコルビン酸誘導体がアスコルビン酸ナトリウムであることを特
徴とする請求項11～13の1つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

ビタミンC若しくはその誘導体又はそれらの類似体の、皮膚エラスチン合成促進のための使用

本発明は、本質的に、皮膚エラスチン合成促進のための、アスコルビン酸、特に、L-アスコルビン酸すなわちビタミンC、若しくは、エリトロビン酸と言われるイソアスコルビン酸異性体、又は、それらの塩若しくはエステルの使用に関する。本題の以下の記述では、簡便のため、これらの化合物は全て《アスコルビン酸誘導体》という総称で言及する。

ビタミンC又はアスコルビン酸は、ドルバール、23版、1893頁、ビゴット版、1995年1月 (DORVAULT, 23rd Edition, page 1893, edition Vigot, January 1995) 、若しくは、メルクインデックス1989、11版、リファレンス855 (Merck Index 1989, 11th Edition, reference 855) に記載されているように、抗壞血病のような生理活性で、又は、酸化防止剤として長い間知られている。

さらに、J. Invest. Dermatol. 1994, 103, 228~232頁、C. L. フィリップス (C. L. Phillips) らの論文から、アスコルビン酸は、ヒト真皮繊維芽細胞によるコラーゲンの合成を促進し、コラーゲンは、皮膚が受ける圧力に対して皮膚の反発する性質に本質的に寄与することが知られている。

さらに、J. Invest. Dermatol. 1986, 86, 279~285頁のグレゴリー C. セフェル (Gregory C. Sepf el) らによる論文から、老齢の提供者の繊維芽細胞ではエラスチンの生産量が減少することが知られている。また、British Journal of Dermatology 1994, 131, 641~648頁で、タケマ (Takema) らが述べているように、皮膚の弾力性は年齢と共に著しく衰えることが知られている。

本発明において、意外なことに、これらのアスコルビン酸誘導体を

用いることにより、真皮繊維芽細胞、特に、ヒト真皮繊維芽細胞によるエラスチ

ンの合成を促進できることが証明された。

真皮においては、弾性繊維が、皮膚の弾力性すなわち皮膚の緊張と張りに寄与する網状組織を形成するということを銘記しなければならない。エラスチンはこの繊維の主要な成分であり、最初に繊維芽細胞によってトロポエラスチンという70kDaの可溶なポリペプチドに合成される。次いで、ポリペプチド鎖のリジン残基間でデスモシンと呼ばれるものの、分子内結合が生じることによって、ミクロフィブリルが形成される。この結合のために、エラスチンは不溶性が高い。

従って、本発明の目的は、工業的規模で簡単に使用することができ、化粧用又は薬用、特に、皮膚科用の使用が可能な単純な着想に基づく溶液によって、エラスチン合成が促進され、皮膚の弾力性の向上が可能となる溶液を提供することからなる新規の技術的問題を解決することにある。

従って、第一の本発明によると、本発明は、皮膚の緊張、特に皮膚の弾力性を改善し、又は、皮膚の張りを促進するために、真皮繊維芽細胞によるエラスチン合成の向上を目的とした化粧剤としての、アスコルビン酸誘導体という総称で呼ばれる、アスコルビン酸、特にL-アスコルビン酸すなわちビタミンC、若しくは、そのエリトロビン酸異性体、又は、それらの塩若しくはエステルの使用に関する。

第二の本発明によると、本発明は、皮膚の緊張、特に皮膚の弾力性を改善し又は皮膚の張りを促進するために、真皮繊維芽細胞によるエラスチン合成の向上を目的とした薬用組成物、特に皮膚科用組成物を調製するための、アスコルビン酸誘導体という総称で呼ばれるアスコルビン酸、特にL-アスコルビン酸すなわちビタミンC、若しくは、そのエリトロビン酸異性体、又は、それらの塩若しくはエステルの使用にも関する。

当然、上記アスコルビン酸誘導体は、特に年齢又は紫外線の照射が原因である皮膚の弾力性、緊張又は張りの低下を治療又は予防する治療法及び予防法のいずれにおいても使用することができる。

有利な態様によると、上記アスコルビン酸誘導体を、好ましくは化粧学的に又は薬理学的に、特に皮膚科的に許容される適当な賦形剤、分散媒又は担体の中に

同誘導体を含む組成物の全重量に対して、0.001%～5%の範囲の濃度で局部的に使用する。好ましい濃度は、同誘導体を含む組成物の全重量に対して、0.01～1重量%の範囲である。

好ましい態様によると、上記アスコルビン酸誘導体は、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビルリン酸ナトリウム、アスコルビルリン酸マグネシウム、エリトロビン酸、エリトロビン酸ナトリウム、エリトロビン酸マグネシウム、並びに、アスコルビン酸及びエリトロビン酸の酢酸、プロピオン酸及びパルミチン酸エステルからなる群より選択される。

本発明の有利な態様によると、本発明に関するアスコルビン酸誘導体を、コラーゲン、特にコラーゲンI及びコラーゲンIII、並びに、グリコサミノグリカンなどの真皮細胞外基質成分の合成を促進する活性成分の有効量と併せて使用する。

コラーゲンの合成を促進する活性成分の例としては、マデカソサイド (Madecassoside) 、センテラアシアチカ (Centella asiatica) エキス、又は、朝鮮人参エキス、特にジンセンノサイドR₀ (ginsenoside R₀) を含むエキスを使用し、上記活性成分は、最終組成物の全重量に対して、0.01重量%～5重量%の範囲の濃度である。

グリコサミノグリカンの合成を促進する活性成分の例としては、フランス特許出願9507708号に記載のフィリシアムデシペンズ (Filicium decipiens) エキス、特にこの植物の根の樹皮から得られる抽出液のような植物エキス、又は、成長因子、特に血小板由来の成長因子であるPDGF (血小板由来成長因子) を使用する。

別の有利な態様によると、上記アスコルビン酸誘導体を、ビタミン、特にビタミンA、そのパルミチン酸、プロピオン酸若しくは酢酸エステル、又は、ビタミンE及びその誘導体と併せて使用し、好ましく

は、組成物の全重量に対して0.0001重量%～5重量%の範囲の濃度で使用する。

第三の本発明によると、本発明は、纖維芽細胞によるエラスチン合成の促進のために、処置を行う皮膚の部位に、アスコルビン酸、特にL-アスコルビン酸すなわちビタミンC、エリトロビン酸、及び、化粧学的又は薬理学的に許容されるそれらの塩又はエステルからなる群より選択されるアスコルビン酸誘導体を有効量塗布することからなり、上記アスコルビン酸誘導体が、化粧学的又は薬理学的に許容される賦形剤の中に混合されることを特徴とする、皮膚の弾力性、緊張又は張りの低下を予防又は治療することを目的とする皮膚の化粧法又は治療法をも扱う。

この方法の態様もまた、明らかに上記使用の態様に由来する。

本発明に関するアスコルビン酸誘導体が、皮膚の弾力性の向上を目的とする化粧用又は薬用、特に皮膚科用の組成物の製造に貴重であることは、上述のことによ起因する。

従って、エラスチン合成を促進する本発明の主要な利点、及び、皮膚への局部的な塗布という使用法が容易であることは、当業者は了解できる。

第四の本発明によると、本発明は、製造される人工皮膚中のエラスチン含量を増加させるために、少なくとも1つの細胞培養過程において、上記のようにアスコルビン酸誘導体を有効量使用することを特徴とする、纖維芽細胞の培養により得られる人工皮膚の製造方法をも扱う。

有利な態様によると、人工皮膚の製造において用いられる纖維芽細胞は、ヒト真皮由来の纖維芽細胞である。

別の有利な態様によると、細胞培地にアスコルビン酸誘導体を混合し、その濃度は好ましくは細胞培地1リットル当たり5マイクロモル～150マイクロモルの範囲であり、さらに好ましくは、培地1リットル当たり10マイクロモル～50マイクロモルの範囲である。

培地としては、例えば、MEM培地のように市販されており纖維芽

細胞の培養において一般的に用いられているものを使用することができ、この培地に、アスコルビン酸誘導体、好ましくは例えばアスコルビン酸ナトリウムを、有効濃度、好ましくは上記値の範囲内の濃度で加える。

本発明の他の目的、特徴及び利点は、以下に実例として挙げられている実施例に関する以下の説明により明らかになるが、以下の実施例は、本発明の範囲を限定するものではない。

以下の実施例では、特に明示しなければ、百分率は全て重量により表される。

実施例 1

ヒト皮膚繊維芽細胞によるエラスチン合成の促進を示す実験例

原料と方法

細胞の由来：

50才の女性の顔から外科手術により得られた皮膚由来の健常人繊維芽細胞（NHF）株。M. デュマス（M. Dumas）らによる「老齢の提供者から得たヒト真皮繊維芽細胞によるコラーゲンI型及びIII型の試験管内合成」Mec h. Aging Dev. 73 (1994), 179~187頁に記載されているような組織片培養法によりその細胞を得た。

被試験化合物溶液の調製：

以上のようにして得られた健常人皮膚繊維芽細胞を、多ウェル培養ポックス内の1リットル当たり2ミリモルのL-グルタミンが添加されているE199培地を入れたウェルに植え付けた。

24時間後、幾つかのウェルに、1リットル当たり25若しくは150マイクロモルのアスコルビン酸ナトリウム、又は、1リットル当たり25若しくは150マイクロモルのアスコルビルリン酸ナトリウムを添加した。

対照培養を行うために被試験化合物を添加しない6つのウェルの他

に、化合物ごと及び濃度ごとにそれぞれ6つのウェルを使用する。

48時間培養を行う。

以上のように48時間の培養を行った後、M. デュマス（M. Dumas）らの上記文献に記載されているコラーゲンの測定において用いられたELISA法におけるヒト抗コラーゲンI及びIIIのポリクローナル抗体の代わりに、市販のヒト抗エラスチンポリクローナル抗体を使用したことが唯一の違いであるELISA法により、分泌したエラスチンを培養上清において測定する。

当然この測定は、被試験化合物を添加していない対照培養に対しても行われる

市販の可溶性エラスチンにより定められる基準範囲を用いることによって、培養上清の光学濃度 (OD) から、エラスチンのナノグラム量を知ることができる

蛋白質の測定：

エラスチンの測定と並行して、測定されたエラスチンの量を細胞蛋白質の一定量に帰着させるために、培養上清を除去した後の纖維芽細胞培養において細胞蛋白質を測定する。測定は、0.1N水酸化ナトリウム水溶液に細胞を溶かした後、BCA-1キット（ビシンコニニン酸キット、シグマ社、フランス）を用いて行われる。

結果と統計：

結果は、細胞蛋白質1マイクログラム当たりで分泌されたエラスチンのナノグラム単位で表示される。促進活性度Aは、百分率で表され、次式に従って算出される：

$$A = \frac{q - q_0}{q_0} \times 100$$

式中、qは、処理されたNHFが分泌したエラスチンの量を表す。

q₀は、対照のNHFが分泌したエラスチンの量を表す。

処理された培養 (n = 6) 及び対照培養 (n = 6) において得られた結果を、スチューデントのt検定を用いて、対をつくっていない系として比較する。p < 0.05 である場合には、対照のNHFからのエラスチン分泌量と、本発明の化合物で処理されたNHFからのエラスチン分泌量とは、有異差があることを示している。

表Iは、アスコルビン酸ナトリウムを用いた試験結果を示し、表IIは、化粧品として用いることのできるビタミンC誘導体の1つで、Mg VCPという略称のアスコルビルリン酸マグネシウムを用いた結果を示す。

表 I

実験条件	分泌エラスチン ng/μg 蛋白質/48h± σ *	活性度 A %	スチューデント t 検定 p 値
アスコルビン酸Na を含まない対照	12.0±1.6	--	
アスコルビン酸Na 25 μM	23.0±2.4	85	<0.0001
アスコルビン酸Na 150 μM	29.3±4.2	127	<0.0001

* σ : 標準偏差

表 II

実験条件	分泌エラスチン ng/μg 蛋白質/48h± σ	活性度 A %	スチューデント t 検定 p 値
Mg VCP を含まない対照	12.4±1.6		
Mg VCP 25 μM	29.5±3.8	137	<0.0001
Mg VCP 150 μM	33.7±4.3	171	<0.0001

結果

表 I 及び表 II から分かるように、アスコルビン酸ナトリウム及びアスコルビルリン酸マグネシウム (Mg VCP) は、エラスチン合成を大きく促進する。被試験化合物の濃度の上昇と共に、エラスチン合成はますます促進される。

さらに、ここで報告されている試験例において、150 μM のアスコルビルリン酸マグネシウムで処理した培養の場合に、エラスチン合成の促進活性度が際立った最大の値 (+171%) を示し、一方、25 μM のアスコルビン酸ナトリウムで処理した培養の場合に、85% というこれもまた著しい最小の値を示すことが分かる。従って、アスコルビン酸又はその誘導体の 1 つ、特にそれらの塩やエステルを用いると、纖維芽細胞によるエラスチン合成を著しく、特に予想以上に促進できることが証明された。

応用例

以下の組成は、重量百分率で表される。

実施例 2

顔用ゲル：

アスコルビルリン酸マグネシウム	2
水素化レシチン	1
ヒアルロン酸	1
カルボポール941(carbopol 941)	1. 25
水+防腐剤+トリエタノールアミン	以上の合計で100。

この化粧品は、顔面の下方と首に一日に二回、局部的に塗布することにより、顔の皮膚の張りや緊張を改善、維持し、その部分にあつたしわを減少させる。

実施例3

顔に張りを与えるためのクリーム：

プロピレングリコール	1
グリセリンステアラートPEG100	2
グリセリンステアラートラウリル硫酸ナトリウム	4
グリセリンステアラート	3
セチルアルコール	1
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド	3
ステアリン酸オクチル	2
アボカド油	1
ツバキ油	1
パルミチン酸アスコルビル	0. 5
パルミチン酸ビタミンA	0. 01
小麦グリコセラミド	0. 1
乳酸	0. 5
カルボポール940(carbopol 940)	0. 5
アスコルビルリン酸マグネシウム	1
水+防腐剤+香料	以上の合計で100。

このクリームは朝と夜に塗布し、顔に弾力性を取り戻し、良い緊張と張りを与える。

実施例4

全身用乳液：

植物油	2
カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド	5
酢酸ビタミンE	0.56
カルボマー(carbomer)	0.5
キサンタンゴム	0.20

ヒアルロン酸	0.15
エリトロビン酸ナトリウム	0.9
朝鮮人参エキス	0.1
センテラアシアチカ (Centella asiatica) エキス	0.1
緑茶エキス	0.05
水+防腐剤+再生剤+香料	以上の合計で100。

酸化されやすい成分、特にエリトロビン酸ナトリウムが劣化する危険を防止するため、この組成物は好ましくは酸素と接触せずに、特に空気と接触せずに製造され包装される。

胸部の組織が弾力性を保つことができるよう、20日間、夜に胸部にマッサージしながら塗布する。

実施例5顔用張りを与えるための化粧水：

この化粧水は、5mlのローションAと、100mgのL-アスコルビン酸ナトリウムを即席で混合することにより得られる。

化粧水A

マデカソサイド (Madecassoside)	1
ジンセノサイドR ₀ (ginsenoside R ₀)	1
ヒアルロン酸の1%水溶液	1
グリセリン	2
水+防腐剤	以上の合計で100。

このファーミング化粧水は、例えば、L-アスコルビン酸ナトリウムの粉末1

0.0mgが入った8mlの小容器、及び、ローションAが5ml入った密閉された小びんという形で市販することができる。使用する際に、小びんの内容物を小容器に注ぎ込み、粉末が溶けるまで

攪拌する。

この即席の調製物を毎日用いると、顔の皮膚の弾力性が向上するので、これは、張りを出す効果を持つ。

本発明は、上述された方法に相当する全ての技術、及び、それらの様々な組み合わせをも含むものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national Application No
PCT/IB 96/00444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K/48 C12N5/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN, Serveur de Bases de Données, Fichier XPO02002821	1-10
Y	Chemical Abstracts, vol 118, nA 66557 * résumé *	11-14
X	---	1-10
Y	US,A,4 938 969 (SCHINITSKY ET AL.) 3 July 1990 see column 2, line 13 - line 15	11-14
X	---	1-10
X	FR,A,2 666 226 (THOREL) 6 March 1992 see the whole document	1-10
X	---	1-10
X	FR,A,2 612 775 (THOREL) 30 September 1988 see the whole document	1-10

	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 31 January 1997	Date of mailing of the international search report 11.03.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Ryckebosch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte
ntional Application No
PCT/IB 96/00444

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO,A,95 25524 (LVMH RECHERCHE) 28 September 1995 see the whole document ---	1-10
Y		11-14
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12, no. 306 (C-522) [3153] & JP,A,63 079809 (SHISEIDO) see abstract ---	1-10
A	US,A,4 983 382 (WILMOTT ET AL.) 8 January 1991 see the whole document ---	1-10
A	STN, Serveur de Bases de Données, Fichier XP002002822 Chemical Abstracts, vol 72, nA 29295 * résumé * ---	1-10
X,P	DE,A,44 19 783 (ASTA MEDICA) 7 December 1995 see page 2, line 16 - line 23 see page 2, line 52 - line 55 ---	1-10
Y	EP,A,0 282 746 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 21 September 1988 see claims 1-12,15; examples 1-4 ---	11-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 96/00444

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-4938969	03-07-90	EP-A-	0533667	31-03-93
		WO-A-	9118614	12-12-91
FR-A-2566226	06-03-92	NONE		
FR-A-2612775	30-09-88	NONE		
WO-A-9525524	28-09-95	FR-A-	2717389	22-09-95
		EP-A-	0751777	08-01-97
US-A-4983382	08-01-91	CA-A-	1325774	04-01-94
		JP-A-	1254609	11-10-89
DE-A-4419783	07-12-95	NONE		
EP-A-282746	21-09-88	JP-A-	1010983	13-01-89

フロントページの続き

(81)指定国 E P (AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG), AP (KE, LS, MW, SD, S
Z, UG), UA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD
, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ
, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, I
S, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR
, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S
D, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT
, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 メイベック アラン

フランス国 クールブヴォワ 92400 レ
ボワソン 20 テール リュ ド ブゾ
ン

(72)発明者 ショダーニュ キャトリンヌ
フランス国 シャトゥー 78400 57 ア
ヴニュー デュ マレシャル フォッシュ
エスカリエ B